



(12) **CERERE DE BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. cerere: **a 2021 00065**

(22) Data de depozit: **22/02/2021**

(41) Data publicării cererii:
30/06/2021 BOPI nr. **6/2021**

(71) Solicitant:
• **ȘOLTUZU BOGDAN DORIN,**
STR.MUȘATINI, NR.41, BL.V4, SC.D, AP.3,
IAȘI, IS, RO

(72) Inventatori:
• **ȘOLTUZU BOGDAN DORIN,**
STR.MUȘATINI, NR.41, BL.V4, SC.D, AP.3,
IAȘI, IS, RO

(54) **FORMULĂ DE SUPLIMENT NUTRITIV CU EFECT ANTIVIRAL
ȘI IMUNOMODULATOR-IMUNOVIRIN SIROP DE CĂȚINĂ,
MIERE ȘI PROPOLIS**

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un supliment nutritiv cu efect anti-viral și imunomodulator. Suplimentul, conform invenției, este constituit în procente masice din 60% suc de cătină, 36,5% miere de salcâm, 1,5% extract de pro-

polis, respectiv, extract din frunze de cătină și 0,5% agent de îngroșare de tip gumă xantan.

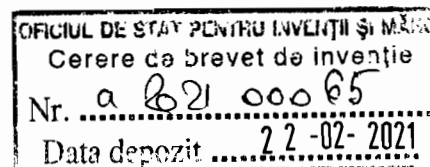
Revendicări: 6

Cu începere de la data publicării cererii de brevet, cererea asigură, în mod provizoriu, solicitantului, protecția conferită potrivit dispozițiilor art.32 din Legea nr.64/1991, cu excepția cazurilor în care cererea de brevet de invenție a fost respinsă, retrasă sau considerată ca fiind retrasă. Întinderea protecției conferite de cererea de brevet de invenție este determinată de revendicările conținute în cererea publicată în conformitate cu art.23 alin.(1) - (3).



27

**FORMULĂ DE SUPLIMENT NUTRITIV CU EFECT ANTIVIRAL ȘI
IMUNOMODULATOR - IMUNOVIRIN SIROP DE CĂȚINĂ, MIERE ȘI
PROPOLIS**



Descriere invenție:

Precizarea domeniului de aplicare a invenției

Invenția se referă la o nouă formulă de supliment nutritiv cu efect antiviral și imunomodulator din domeniul biotehnologiei destinată profilaxiei împotriva virozelor respiratorii (gripă, infecții acute ale căilor respiratorii superioare și infecții respiratorii acute severe).

Prezentarea stadiului actual al tehnicii

Este cunoscută formula terapeutică pentru comprimate cu Vitamina C, propolis și echinacea, brevet nr.A/00918/13.03.2014 a domnului Cristache Zanoschi care combină proprietățile imunomodulatoare ale propolisului și echinaceei cu cele antioxidante ale vitaminei C. Dezavantajul acestei formule rezidă din faptul că nu se recomandă administrarea de suplimente alimentare cu *Echinacea sp.* la persoanele alergice la ambrozie¹. Noua formulă de supliment nutritiv detaliată mai jos nu conține extracte de *Echinacea sp.* și, astfel, se exclude riscul de apariție al alergiilor la ambrozie.

Precizarea problemei tehnice

Principalul obiectiv ce va fi atins este realizarea unui supliment nutritiv pe bază de ingrediente naturale (cătină, miere, propolis) cu efect asupra reducerii incidenței virozelor respiratorii și/sau severității simptomelor acestora, fără efecte adverse și fără riscul de apariție al alergiilor la ambrozie.

Expunera invenției

Există dovezi că administrarea concomitentă a flavonoidului quercetină și vitamina C exercită o acțiune antivirală sinergică datorită proprietăților antivirale

¹ Mullins J. R. and Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience, Ann Allergy Asthma Immunol 2002;88:42-51.

26

și imunomodulatoare suprapuse și capacității ascorbatului de a recicla quercetinul, sporind eficacitatea acestuia². Studiile au arătat că administrarea concomitentă a flavonoidului quercetin cu vitamina C pe modelul murin cu susceptibilitate indusă de efort la virusul gripal H1N1, a scăzut mortalitatea cobailor cu aproximativ 22 de procente (mortalitate 74% în lotul placebo comparativ cu 52 % în lotul cu Vitamina C și Quercetin)³. Într-un studiu mai vechi, efectuat pe subiecți umani, s-a constatat că administrarea compușilor flavonoici împreună cu vitamina C ar avea un efect profilactic și terapeutic asupra infecțiilor respiratorii⁴.

Extractul din frunze de cătină conținând 60% galotaninuri și elagotaninuri s-a dovedit a avea activitate antivirală împotriva infecțiilor cu virusuri gripale, adenovirusuri și paramixovirusuri de tip 1 și 2. Activitatea antivirală a derivaților flavonici manifestată împotriva virusurilor gripale se datorează capacității acestora de a inhiba neuraminidaza, enzimă responsabilă de pătrunderea virusului gripal în celulă. Modul de izolare al acestor compuși flavonici cu efect antiviral, din extractul de frunze de cătină, a fost descris în patentul RU2118163C1⁵.

Pentru a obține efectul sinergic al flavonoidelor împreună cu acidul ascorbic, având drept obiectiv sporirea eficienței antivirale, sucul de cătină raw (cu o concentrație în vitamina C de aprox. 400mg/100g) și mierea de salcâm (cu o concentrație în vitamina C de aprox. 100mg/100g) s-au combinat cu extractele bogate în flavonoide din frunze de cătină și de propolis, într-o nouă formulă de supliment nutritiv, conform procentelor cantitative descrise în tabelul 1. Pe lângă considerentele legate de sinergie, un alt motiv pentru care s-a optat pentru aceste proporții în prezenta formulă a fost faptul că, din cauza conținutului ridicat în Vitamina C și acizi organici, gustul sucului din fructe de cătină nu atrage

² Biancatelli C R M L, Berrill M, Catravas J.D and Marik P, Quercetin and Vitamin C: An Experimental, Synergistic Therapy for the Prevention and Treatment of SARS-CoV-2 Related Disease (COVID-19), *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 1451

³ Davis JM, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Gangemi JD. Quercetin reduces susceptibility to influenza infection following stressful exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. (2008) 295:R505–9.

⁴ Biskind MS, Martin WC. The use of citrus flavonoids in respiratory infections. *Am J Dig Dis*. (1954) 21:177.

⁵ L. D. Shipulina S.A. Vichkanova O. P. Sheychenko O.N. Tolkachev (1994). Drug for treatment of patients with viral disease. USSR Patent SU RU2118163C1, pp 1–10.

25

întotdeauna consumatorii. În amestec cu mierea, gustul produsului a devenit mai echilibrat și mult mai plăcut.

Adăugarea gumei de xantan contribuie la dispersia uniformă a ingredientelor. În acest fel, flavonoidele, vitamina C și alți compuși biologic activi au o distribuție uniformă în masa de lichid, favorizând astfel și mai mult sinergismul dintre nutrienți și substanțele biologic active.

Băuturi pe bază de flavonoide și gumă xantan au fost descrise și în brevetul US nr. Nr. 5240732⁶. Diferența este că, în acea invenție, extractul vegetal a fost amestecat cu polioli și gumă de xantan, spre deosebire de prezenta invenție care se referă la o suspensie apoasă în care extractele bogate în flavonoide sunt dispersate omogen în sucul de cătină raw și miere. Guma de xantan este o polizaharidă cu greutate moleculară mare. Este produsă prin fermentarea în cultură pură a unui carbohidrat cu tulpini de *Xanthomonas campestris*. Într-o soluție, moleculele acestui polizaharid se atașează una de cealaltă formând o rețea densă ce contribuie la dispersia uniformă a ingredientelor în soluție.

Tabelul 1. Procentele ingredientelor din noua formulă de supliment nutritiv

Ingrediente	%
<i>Miere de salcâm</i>	36.5
<i>Suc de cătină raw</i>	60
<i>Extract de propolis</i>	1.5
<i>Extract din frunze de cătină</i>	1.5
<i>Gumă de xantan (agent de îngroșare)</i>	0.5

Mod de realizare a invenției revendicate

Obținerea sucului raw de cătină

Fructele de cătină *H. rhamnoides, ssp. Carpatica*, se recoltează toamna, la maturare deplină. În condițiile de vegetație de la noi din România, recoltatul trebuie să se efectueze înainte de data de 15 octombrie. După jumătatea lunii octombrie fructele sunt supramaturate, randamentul la recoltare scade iar fructele

⁶ Ueda S. (1990). Plant extract-containing beverage United States, Patent US5240732A.

24

pierd în greutate și se zbârcesc⁷. După recoltare, fructele sunt congelate la o temperatură de -18°C.

Pentru obținerea sucului, fructele sunt decongelate, spălate, zdrobite în moara de fructe (blender) și strecurate prin site cu diametru începând de la 2 mm și terminând cu diametrul de 0,8-0,1 mm. Ultima sită are rol de a reține semințele și epicarpul fructului, ce pot fi folosite în continuare pentru a extrage uleiul de cătină. Piureul rămas în urma filtrării a fost lăsat să stea timp de 1-3 ore și apoi a fost centrifugat timp de 15 minute la o temperatură de 4°C. Prin centrifugare se separă sucul de cătină de stratul păstos de sediment. În mod obișnuit, sucul de cătină este opalescent, relativ tulbure, în funcție de cantitatea de solide în suspensie care rămâne după centrifugare.

Mierea de salcâm

Mierea de salcâm se recoltează primăvara și se depozitează în recipiente adecvate, specifice pentru produsele apicole. S-a optat pentru utilizarea mierii de salcâm datorită eficienței sale dovedite empiric în prevenirea și combaterea gripei și răcelilor comune, cât și a proprietăților ei hipoalergenice, prin conținutul ei redus de polen⁸.

Obținerea extractului de propolis

Propolisul se colectează toamna și se depozitează în recipiente adecvate, specifice pentru produsele apicole. Extractul de propolis este realizat după protocolul elaborat de Boeru și Derevici (1978), cu mici modificări. Propolisul brut este tăiat și mojarat folosind un mojar cu pistil. Extractul de propolis se efectuează folosind etanol 95% într-un raport de 1:5, timp de 10 zile la întuneric, cu agitare continuă (100 rpm). După 10 zile amestecul se filtrează folosind hârtie de filtru și extractul brut de propolis este concentrat prin evaporarea etanolului utilizând un evaporator rotativ sub vid setat la 50 °C și 100 hPa.

⁷ Rați I. V., Rați L., 2002. Cătina albă în exploatații agricole, Editura Anca, București.

⁸ Mohammed E.A., Al-Mosa A and Brima E, I., Vitamin C Concentration in Acacia and Ziziphus Honey Samples from Different Altitudes in Asir Region at the South Western Part of Saudi, PONTE International journal of sciences and research, 2018, 74(1): 1-15.

Obținerea extractului din frunze de cătină

Frunzele de cătină *H. rhamnoides, ssp. Carpatica* se recoltează toamna și se usucă în mod natural în curenți de aer cald. Industrial, se pot usca la 60-70° Celsius. Pentru prepararea extractului, frunzele de cătină se tăiate și se mojarază folosind un mojar cu pistil sau folosind o moară pentru măcinat plante. Extractul foliar se realizează folosind etanol 70% într-un raport de 1:5, timp de 10 zile, la întuneric, cu agitare continuă (100 rpm). După 10 zile amestecul se filtrează folosind hârtie de filtru. Ulterior, extractul se concentrează prin evaporarea etanolului, utilizând un evaporator rotativ sub vid setat la 50° C și 100 hPa.

Obținerea amestecului

Sucul de cătină raw împreună cu mierea de salcâm, extractul de propolis și extractul din frunze de cătină se amestecă în cantitățile prevăzute în tabelul 1 și se mixează ușor. Ulterior, se introduce în suspensie guma de xantan, foarte încet, și se mixează din nou, ușor.

Produsul nu conține conservanți. Conținutul ridicat în flavonoide cu un puternic efect antioxidant și antimicrobian fac inutilă adăugarea conservanților, deoarece flavonoidele sunt considerate conservanți naturali. Din aceste considerente, se recomandă îmbutelierea sub vid a produsului.

După desigilare, se recomandă depozitarea produsului la frigider (3-4°C).

Testarea noii formule într-un studiu clinic

Pentru a testa eficacitatea noii formule asupra reducerii incidenței virozelor respiratorii și/sau severității simptomelor manifestate, s-a efectuat un studiu clinic dublu orb, randomizat și controlat cu placebo, pe perioada lunilor noiembrie-decembrie 2020, în municipiul Iași. Studiul a fost efectuat pe un număr total de 50 de voluntari dintre care 25 au primit în mod randomizat noua formulă de supliment nutritiv de cătină, miere și extract de propolis iar 25 au primit un produs placebo experimental. Durata de administrare a produsului a fost de 30 de zile iar doza a fost de 16 ml /zi. Numărul infecțiilor virale a scăzut semnificativ din punct de vedere statistic ($p < 0.05$) în grupul participanților care au primit noua formulă

de supliment nutritiv pe bază de cătină, miere și propolis comparativ cu grupul participanților care au primit produsul placebo. Noua formulă a avut ca efect reducerea relativă a riscului de infecție cu 71.42%.

Efectul imunomodulator în grupul participanților care au primit noua formulă de supliment nutritiv pe bază de cătină, miere și propolis a constat într-o reducere semnificativă din punct de vedere statistic al numărului de neutrofile și bazofile și o creștere a numărului de limfocite față de produsul placebo ($p < 0.05$). Nu s-au înregistrat modificări semnificative din punct de vedere statistic în privința numărului de eritrocite, euzinofile și bazofile și nici a nivelului plasmatic de IgA în grupul participanților care au primit noua formulă de supliment nutritiv pe bază de cătină, miere și propolis comparativ cu grupul participanților care au primit produsul placebo.

În urma administrării timp de o lună a acestei noi formule de supliment nutritiv nu s-au semnalat efecte adverse.

Conform chestionarului aplicat la finalul perioadei de observație participanților din grupul celor care au primit noua formulă de supliment nutritiv pe bază de cătină, miere și propolis, 28% au raportat că produsul le-a crescut apetitul, 4% că acesta le-a redus greutatea corporală și 56% s-au simțit mai plini de energie. Totodată, 96% au considerat că produsul are un gust plăcut și 88% că acesta a avut un impact pozitiv asupra vieții lor. Niciun participant nu a manifestat efecte adverse în urma administrării produsului.

Prezentarea avantajelor invenției

Cererea de pe piață a suplimentelor cu efect profilactic în virozele respiratorii este mare la ora actuală, motiv pentru care această nouă formulă ar putea fi o soluție optimă, fără efecte adverse.

Formula acestui supliment nu conține extracte de *Echinacea sp.* și, astfel, se exclude riscul apariției alergiilor la ambrozie, având în vedere numărul relativ mare de persoane alergice la acest compus.

Grație conținutului bogat în acid ascorbic și flavonoide, nu necesită conservanți artificiali.

Adăugarea gumei de xantan contribuie la dispersia uniformă a ingredientelor. În acest fel, flavonoidele, vitamina C și alți compuși biologic activi au o distribuție uniformă în masa de lichid, favorizând astfel sinergismul dintre nutrienți și substanțele biologic active, când este consumat.

Bibliografie

- Biskind MS, Martin WC. The use of citrus flavonoids in respiratory infections. *Am J Dig Dis.* (1954) 21:177.
- Davis JM, Murphy EA, McClellan JL, Carmichael MD, Gangemi JD. Quercetin reduces susceptibility to influenza infection following stressful exercise. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* (2008) 295:R505–9.
- L. D. Shipulina S.A. Vichkanova O. P. Sheychenko O.N. Tolkachev (1994). Drug for treatment of patients with viral disease, USSR Patent SU RU2118163C1, pp 1–10.
- Mohammed E.A., Al-Mosa A and Brima E, I., Vitamin C Concentration in Acacia and Ziziphus Honey Samples from Different Altitudes in Asir Region at the South Western Part of Saudi, *PONTE International journal of sciences and research*, 2018, 74(1): 1-15.
- Mullins J. R. and Heddle R. Adverse reactions associated with echinacea: the Australian experience, *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:42–51.
- Soltuzu B, *Cătina albă în fitoterapie*, Ed.Universitară București, 2018.
- Ueda S. (1990). Plant extract-containing beverage United States, Patent US5240732A.

REVENDICĂRI**FORMULĂ DE SUPLIMENT NUTRITIV CU EFECT ANTIVIRAL
ȘI IMUNOMODULATOR - IMUNOVIRIN SIROP DE CĂȚINĂ, MIERE
ȘI PROPOLIS**

1. Compoziția suplimentului nutritiv cu acțiune imunomodulatoare și antivirală asupra virozelor respiratorii caracterizată prin următorul amestec procentual: 60% suc de cătină raw, 36.5% miere de salcâm, 1.5% extract de propolis, 1.5% extract din frunze de cătină și 0.5% gumă de xantan ca agent de îngroșare.

2. Compoziția suplimentului nutritiv conform revendicării 1, sub denumirea de IMUNOVIRIN Sirop de catină, miere și propolis.

3. Compoziția suplimentului nutritiv conform revendicării 1, în care cantitatea de extract din frunze de cătină este cuprinsă între 1% și 3% /v.

4. Compoziția suplimentului nutritiv conform revendicării 1, în care concentrația de gumă de xantan este cuprinsă între 0,3% /v și 0,6% /v, inclusiv.

5. Compoziția suplimentului nutritiv conform revendicării 1, care cuprinde în plus, unul sau mai mulți excipienți cum ar fi: îndulcitori, arome, regulatori de pH și conservanți.

6. Compoziția suplimentului nutritiv conform oricăruia dintre paragrafele 1-5 sub forma unui produs comercial.